Die Störung des Kationen-transportes beim Hirnödem

ALEXANDER BAETHMANN

1968

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545804_0058

Aus dem Institut für Experimentelle Chirurgie
(Prof. Dr. W. Brendel)
an der Chirurgischen Klinik der Universität München
(Prof. Dr. Dr. h. c. R. Zenker)

DIE STÖRUNG DES KATIONENTRANSPORTES BEIM HIRNÖDEM

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Alexander Baethmann
aus München

München 1968

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. W. Brendel
Dekan:	Prof. Dr. F. Marguth

Tag der mündlichen Prüfung: 17. 12. 1968

INHALT

		Seite
A.	Einleitung	1
B.	Methodik	2
C.	Ergebnisse	5
I.	a. Wasser- und Elektrolytgehalt unter Kontrollbedingungen	5
	b. Wassergehalt und Elektrolyte im Gehirn nach 2.4 DNP	5
	c. Serumelektrolyte nach 2.4 DNP	10
II.	a. Wasser- und Elektrolytbefunde im Gehirn nach 2.4 DNP und ATP	11
	b. Serumelektrolyte nach 2.4 DNP und ATP	12
III.	Wasser- und Elektrolytbefunde im Gehirn und Serum nach intravenöser Gabe von 2.4 DNP	12
IV.	Vergleich der Wasser- und Elektrolytbefunde beider Hirnhemisphären nach Infusion von 2.4 DNP in die rechte A. carot. comm.	14
V.	a. Der Metabolitgehalt im Hirngewebe unter Kontrollbedingungen	15
	b. Die Metabolite im Hirngewebe nach Infusion von 2.4 DNP	16
	c. Veränderungen des Energiestoffwechsels nach Infusion von 2.4 DNP und ATP	16
D.	Diskussion	
I.	a. Elektrolyt- und Wasserbefunde beim Hirnoedem	19
	b. Die Lokalisation des Oedems	21
	c. Die Bedeutung der Neuroglia	23
	d. Mechanismus der Oedembildung	23
	e. Die Na-Wasserbeziehung beim Hirnoedem	25

Seite

II. Der Energiestoffwechsel beim Hirnoedem 26

III. Die Bedeutung des DNP-Oedems für die Pathophysiologie des Hirnoedems 28

E. Zusammenfassung 30

F. Literatur 31

UNIV. LEIDEN BIBL.

A. EINLEITUNG

Die Untersuchungen des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes beim Hirnödem nach Schädeltrauma und tiefer Hypothermie an diesem Institut ergaben Befunde, welche im Zusammenhang mit elektronenmikroskopischen Ergebnissen anderer Hirnödemformen (44, 45, 39, 74) zu der Vermutung führten, daß bei einem Teil der in der experimentellen Medizin verwandten Hirnödemmodelle einer Störung des aktiven Kationentransports pathogenetische Bedeutung zukommt.

Im untersuchten Hirngewebe fand sich eine Verminderung der intra-extrazellulären Natrium- und Kaliumgradienten, sowie eine Wasserzunahme (92). Das elektronenmikroskopische Bild zeigt eine Schwellung der Atrozyten und ihrer Fortsätze ohne Vergrößerung des Extrazellulärraumes.

Durch den entkoppelnden Effekt des 2.4 Dinitrophenols wird die ATP-Resynthese in der Zelle erheblich eingeschränkt, wodurch der aktive Anteil des Kationentransports an der Zellmembran gestört wird (51). Ein dadurch hervorgerufenes Oedem wird vorwiegend den intrazellulären Raum betreffen. Um weitere beweiskräftige Hinweise für die Störung des aktiven Ionentransportes als Ursache des intrazellulären Hirnödems zu erhalten, soll in der vorliegenden Arbeit versucht werden, ob durch intraarterielle Infusion von 2.4 DNP in die A. carot. comm. auch ein Hirnödem entsteht.

B. METHODIK

Tiermaterial: Die Versuche wurden an 95 männlichen Albinoratten (Sprague-Dawley) im Gewicht von 320 g durchgeführt. Die Tiere wurden vor dem Versuch bei Zimmertemperatur in Sammelkäfigen gehalten; die Nahrung bestand aus Altromin-Trockenfutter und Wasser ad libitum bis zum Versuchstag.

Versuchsablauf: Eine Stunde vor Versuchsbeginn erhielten alle Tiere 13 ml einer 0,45 %igen NaCl-Lösung peroral mit der Magensonde. Zum Versuch wurden vier Kollektive gebildet. Bei den ersten drei Kollektiven wurde in der folgenden Weise verfahren. Die rechte A. carotis comm. wurde in Aethernarkose freigelegt und mit einem 0,6 mm Ø Polyäthylenkatheter[+] kanüliert. Mit einer Motorspritze[++] wurden die verschiedenen Lösungen jeweils 4,5 bis 5 ml pro Tier mit einer durchschnittlichen Infusionsgeschwindigkeit von 6 ml pro Stunde infundiert.

Die Tiere des I. Kollektivs (Kontrolltiere) erhielten isotone, 5,25 %ige, auf pH 6,7 gesäuerte Glukoselösung. Als Puffer diente primäres und sekundäres Phosphat.

Die Tiere des II. Kollektivs erhielten die gleiche Infusionslösung, in der zusätzlich 5,41 mMol/l 2,4 DNP, i. e. 17 mg/kg Körpergewicht gelöst wurde.

Die Tiere des III. Kollektivs erhielten in der Infusionslösung, welche die gleiche 2,4 DNP-Dosis enthielt, zusätzlich 39,4 mMol/l ATP[+++], i. e. 400 mg/kg KG.

Den Tieren des IV. Kollektivs wurde die 2,4 DNP-Lösung in gleicher Dosierung in eine Schwanzvene infundiert.

Nach Ende der Infusion wurde der Katheter entfernt, die A. carot. unterbunden und die Wunde mit wenigen Nähten versorgt. 2 Stunden später wurden alle Tiere erneut mit 0,45 %iger NaCl-Lösung peroral belastet. 6 Stunden nach Infusionsbeginn wur-

---

+ INTRAMEDIC PE 60, CLAY-ADAMS, Inc., NEW YORK

++ UNITA, Fa. BRAUN, MELSUNGEN

+++ FA. BOEHRINGER, TUTZING

den die Tiere aus den Carotiden durch einen Scherenschlag entblutet, eine Blutprobe zur Bestimmung von Na und K im Serum wurde aufgefangen, und das Groß-, Kleinhirn und Pons aus dem Schädel gelöst.

Bei 16 Tieren des II. Kollektivs wurde das Gehirn in der Medianen gespalten, um beide Hirnhälften getrennt zu bestimmen. Die gefäßführenden Hirnhäute wurden entfernt und Blutreste abgetupft. Das Gehirn wurde anschließend in einem luftdicht verschließbaren Wägeschälchen gewogen. Das Blut wurde 10 Minuten bei 3 000 Umdrehungen pro min zentrifugiert und das gewonnene Serum abpipettiert.

Bestimmungsmethoden: Die Bestimmung des Wasser- und Elektrolytgehaltes vom Gehirn wurde nach REULEN (92) durchgeführt. Der Wassergehalt errechnet sich aus der Differenz von Frischgewicht und Gewicht nach 48-stündiger Trocknung bei 110° C. Die Fehlerbreite (Standardabweichung $s_{\bar{x}}$) der Wägungen beträgt 0,05 % (82). Zur Bestimmung der Hirnelektrolyte wurde das getrocknete Gewebe gemörsert, erneut 24 Stunden bei 110° C getrocknet, ein aliquoter Teil eingewogen und mit 20 Teilen einer 0,75 n HNO_3 anschließend 5 - 6 Tage lang unter Luftabschluß extrahiert. Nach Herstellen geeigneter Meßkonzentration, die für Na 1 : 500, für K 1 : 2 000 betragen, wurden beide Elektrolyte flammenphotometrisch+ bestimmt. Der Elektrolytgehalt im Gesamthirnraum läßt sich wie folgt errechnen:

$$K = \frac{\text{Absolutgehalt x (100 - Wassergehalt)}}{\text{Wassergehalt}} \quad \text{(mVal/l H.W.)}$$

Der Absolutgehalt (mVal/kg Trockengewicht) ergibt sich durch Umrechnen der Meßkonzentration in die Eichkonzentration; K bedeutet die Elektrolytkonzentration pro Liter Hirnwasser (H. W.).

Die Berechnung der realen Volumenzunahme X durch die Wassereinlagerung kann wie nachstehend bestimmt werden:

$$\frac{W_k + X}{100 + X} = \frac{W_{DNP}}{100}$$

+ Flammenphotometer EPPENDORF, Fa. NETHELER und HINZ

wobei W_k Wassergehalt der Kontrolltiere in % des Hirngewichtes und W_{DNP} Wassergehalt der 2.4 DNP-Tiere bedeutet (31). Die Standardabweichung der Elektrolyteinzelbestimmung beträgt für Na: $s_{\bar{x}}$ 0,18 %, und für K: $s_{\bar{x}}$ 0,30 % (82).

Die Serumelektrolyte wurden nach Herstellen geeigneter Meßkonzentrationen auch flammenphotometrisch bestimmt.

Metabolite: Je 4 Tiere des I., II. und III. Kollektivs wurden 6 Stunden nach Infusionsende in leichter Aethernarkose in flüssige Luft getaucht; anschließend wurde das Gehirn aus dem gefrorenen Schädel herauspräpariert. Mit den Kontrolltieren wurde in gleicher Weise verfahren. Das gefrorene Hirngewebe wurde dann in vorgekühlten Porzellanmörsern in flüssiger Luft pulverisiert, mit 6 %iger Perchlorsäure enteiweißt, homogenisiert und mit 1m K_2CO_3 neutralisiert. Im Hirngewebe wurde Kreatinphosphat (CrP), ATP, ADP, AMP, sowie Lactat, Pyruvat und anorganisches Phosphat (P_a) bestimmt. Die Bestimmung von CrP und ATP erfolgte in einem Ansatz nach LAMPRECHT und STEIN (66), ADP/AMP nach ADAMS (1), anorganisches Phosphat modifiziert nach FISKE und SUBBAROW (33), Lactat nach HOHORST (53) und Pyruvat nach BUECHER, CZOCK, LAMPRECHT und LATZKO (16). Die Metabolitbestimmungen (außer P_a) wurden im enzymatischen U.V.-Test (Photometer EPPENDORF) durchgeführt.

Statistik: Zur statistischen Kontrolle der Fehlerbreite diente die Standardabweichung des Mittelwertes $s_{\bar{x}}$. Die Signifikanzprüfung zweier differenter Mittelwerte wurde mittels t-Test nach STUDENT durchgeführt. Zur Sicherung der gegenseitigen Abhängigkeit zweier Parameter wurde eine Regressionsfunktion berechnet.

Die Versuche wurden in der Zeit vom Februar bis Oktober 1964 im Institut für experimentelle Chirurgie an der Chirurgischen Klinik der Universität München durchgeführt.

C. ERGEBNISSE

I. a) Wasser- und Elektrolytgehalt unter Kontrollbedingungen. Die Infusion von 5,25 %iger Glukose, pH 6,7, in die A. Carotis mit anschließender Ligatur, welche als Kontrollversuch diente, führte nicht zu wesentlichen Veränderungen des Wasser- und Natriumgehaltes im Hirngewebe gegenüber Kontrollwerten aus früheren Untersuchungen (13). Lediglich der Kaliumgehalt ist vermindert (s. Tab. I).

Die erhebliche Belastung durch das große Infusionsvolumen, etwa 1/4 des gesamten Blutvolumens, wurde gut toleriert. Gelegentlich trat Dyspnoe auf, die sich durch Drosselung der Infusionsgeschwindigkeit sofort beheben ließ.

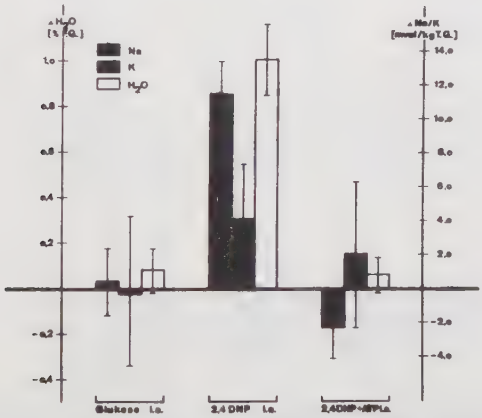

Abb. 1: Relative Änderungen des Wasser-, Natrium- und Kaliumgehaltes im Hirngewebe nach Infusion von Glukose, 2, 4 DNP bzw. 2,4 DNP + ATP in die re. A. car. comm.

I b) Wassergehalt und Elektrolyte im Gehirn nach 2.4 DNP. 6 Stunden nach Infusion von 2.4 DNP ist der Wassergehalt um 0,93 % gegenüber den Kontrolltieren angestiegen (Abb. 1); das bedeutet eine reale Volumenvermehrung von 4,45 %, wenn man voraussetzt, daß der Anteil des Trockengewichtes konstant bleibt. Der Absolutge-

halt von Na im Gehirn steigt von 212,43 + 2,09 auf 223,41 ± 2,13 mVal/kg Trockengewicht (T.G.). Die Wasser- und Natriumvermehrung ist statistisch mit $p < 0,001$ hoch signifikant.

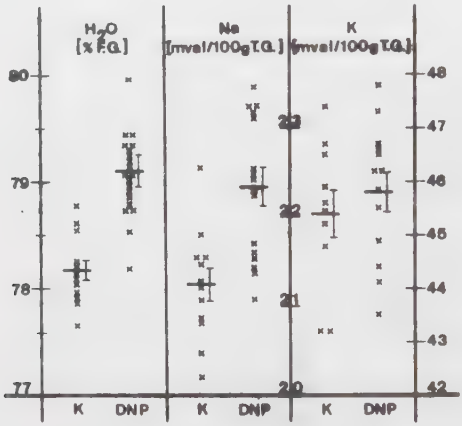

Abb. 2: Relativer Wassergehalt und Absolutgehalt von Natrium und Kalium der Einzelwerte bei Kontroll- und 2,4 DNP-Tieren.

Einen Vergleich der Einzelwerte von Glukose-Kontrollen mit Dinitrophenoltieren zeigt Abb. 2. Der Kaliumgehalt des Gehirns steigt von 453,90 ± 4,34 mVal/kg T.G. auf 458,08 ± 3,57 mVal/kg T.G. an. Die Zunahme läßt sich, wie aus der Standardabweichung hervorgeht, nicht sichern. Wie aus der Tab. I zu entnehmen ist, bleibt dagegen die Na-Konzentration mit 59,21 mVal/l im Gesamthirnraum bei den DNP-Tieren gegenüber 59,04 mVal/l bei den Kontrolltieren nahezu unverändert, d. h. das Hirnwasser bleibt isoton.

Die Kaliumkonzentration von 122,42 mVal/l Hirnwasser (H.W.) liegt um 3,70 mVal/l unter dem Wert der Kontrolltiere. Obgleich die Na-Konzentration im Ge-

Tabelle I: Wasser-, Natrium- und Kaliumgehalt im Rattenhirn von "Normaltieren", nach Infusion von Glukose, 2.4 DNP + ATP in die A. carotis dextra sowie nach Infusion von 2.4 DNP in die Schwanzvene.

	Normaltiere	A Glukose	B 2.4 DNP i.a.		C 2.4DNP+ATP i.a.		D 2.4 DNP i.v.
Mittelwertsvergleich			AB		CB		
H_2O							
ml/100 g. F.G.	78,15±07(2')	78,18±0,09(12)	79,11±0,16(19)	3	78,16±0,08 (5)	3	78,08±0,12(10)
Na							
mVal/kg T.G.	213,60±3,28	212,43±2,09	223,41±2,13	3	210,33±1,77	3	209,25±2,87
mVal/l H.W.	59,72 (24)	59,21 (10)	59,04 (18)		58,59 (12)		58,76 (10)
K							
mVal/kg T.G.	463,62±1,71	453,90±4,37	458,07±3,57	0	456,00±4,27	0	460,55±5,78
mVal/l H.W.	129,62 (21)	126,12 (10)	122,42 (13)		127,45 (15)		129,36 (9)

Angegeben sind Mittelwert $\bar{x}$ und Standardabweichung des Mittelwertes $s_{\bar{x}}$. In Klammern die Anzahl der Einzelwerte. T.G. = Trockengewicht, F.G. = Feuchtgewicht, H.W. = Hirnwasser. Signifikanzbezeichnungen: 0 = $p > 0,05$; 1 = $p < 0,02$; 2 = $p < 0,01$; 3 = $p < 0,001$. (t-Test nach STUDENT). "Normaltiere" sind Kontrolltiere aus früheren Untersuchungen (13).

samthirnraum nach der 2.4 DNP-Infusion unverändert bleibt, kommt es doch zu einem Anstieg der intrazellulären Na-Konzentration von 36, 84 auf 39, 94 mVal/l Zellwasser (s. Tab. II).

Die Berechnung des intrazellulären Elektrolytgehaltes beruht auf Annahme des Extrazellulärraumes im Gehirn (EZR) von 20 % des Hirnwasserraumes (28, 121, 61), sowie der Vernachlässigung des intravaskulären-interstitiellen Donnan-Quotienten. Diese Annahme ist zulässig, wenn die Volumenzunahme durch das Oedem nur den intrazellulären Raum betrifft, wie elektronenmikroskopische Befunde von JSHII (56) an mit 2,4 DNP inkubierten Hirnrindenschnitten zeigen. Zudem beträgt die Na-Konzentration des aufgenommenen Oedemwassers nur 53 mVal/l und nicht ca. 135 - 140 mVal/l, wie es von einem extrazellulären Oedem durch Plasmaultrafiltration zu erwarten wäre.

Die intrazelluläre K-Konzentration fällt nach 2.4 DNP-Infusion von 156, 21 mVal/l Zellwasser auf 151, 98 mVal/l Z.W. ab. Der intrazelluläre Na/k-Quotient verschiebt sich von 1 : 4, 2 auf 1 : 3, 8 (s. Tab. II). Zwischen der Na- und Wasservermehrung im Hirngewebe besteht eine positive Regression (y = 63, 88 + 0, 68 x) mit einem Korrelationskoeffizienten von r = 0, 79 (Abb. 3).

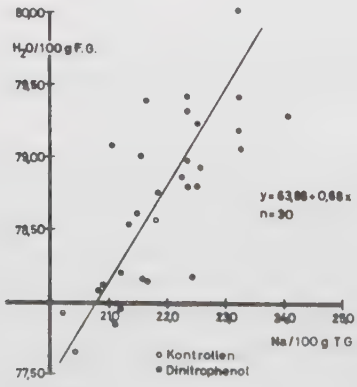

Abb. 3: Beziehung zwischen Natrium- und Wasserzunahme im Hirngewebe nach Infusion von 2,4 Dinitrophenol in die re. A. carotis

Tabelle II: Intrazellulärer Wasser-, Natrium- und Kaliumgehalt im Rattenhirn unter der Annahme eines konstanten Extracellulärraumes von 20 % nach Infusion von Glukose, 2,4DNP, 2.4DNP+ATP in die A. carotis dextra sowie Infusion von 2.4DNP in die Schwanzvene.

	Glukose	2.4 DNP i.a.	2.4 DNP+ATP i.a.	2.4 DNP i.v.
$Na_{i.z.}$ (mVal/l Z.W.)	36,84	39,94	38,01	37,17
$K_{i.z.}$ (mVal/l Z.W.)	156,21	151,98	157,93	160,40
$\frac{Na_{i.z.}}{K_{i.z.}}$	1:4,2	1:3,8	1:4,2	1:4,3
$\frac{Na_{i.z.}}{Na_{e.z.}}$	1:4,0	1:3,5	1:3,7	1:3,9
$\frac{K_{i.z.}}{K_{e.z.}}$	28,7:1	26,9:1	28,9:1	29,5:1
$H_2O_{i.z.}$ (g)	1,0853	1,0541	1,1050	1,0573
$H_2O_{e.z.}$ (g)	0,2713	0,2635	0,2762	0,2643
$F.G._{abs.}$ (g)	1,7339	1,6706	1,7674	1,6929
$T.G._{abs.}$ (g)	0,3772	0,3530	0,3862	0,3712

i.z. = intrazellulär, Z.W. = Zellwasser, e.z. = extracellulär; es wurden die intrazell. Na/K-Quotienten sowie die intra-extrazell. Elektrolytgradienten berechnet. Unter Vernachlässigung der intravasculären-interstitiellen Donnan-Verteilung wurde die Serumelektrolytkonzentration als Konzentration im Extrazellulärraum angenommen.

I. c) Serumelektrolyte nach 2,4 DNP. Im Serum fällt die Na-Konzentration, wie aus Tab. III hervorgeht von 146,15 ± 2,11 mVal/l auf 139,72 ± 1,63 mVal/l ab. Dieser Befund ist mit $p<0,02$ signifikant. Der intra-extrazelluläre Na-Quotient verändert sich demzufolge von 1 : 4,0 auf 1 : 3,5. Zwischen der Na-Konzentration im Serum und dem absoluten Na-Gehalt des Gehirns besteht eine gegensinnige Korrelation, wie Abb. 4 zeigt. Dieser Befund weist darauf hin, daß eine Netto-Natriumverschiebung aus dem EZR in den IZR durch die DNP-Infusion stattgefunden haben muß.

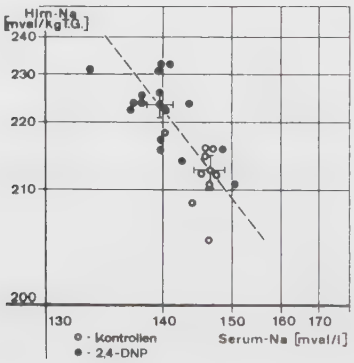

Abb. 4: Natriumverteilung zwischen Intravasalraum und Hirngewebe. Es sind Na-Konz. gegen absoluten Na-Gehalt des Hirngewebes in logarithmischen Maßstab aufgetragen.

Die Kaliumkonzentration im Serum nimmt von 5,44 ± 0,17 mVal/l auf 5,63 ± 0,21 mVal/l zu. Eine statistische Sicherung ist wegen der Streuung der Einzelwerte nicht möglich (Tab. III). Der intra-extrazelluläre Kaliumquotient (s. Tab. II) fällt von 28,7 : 1 auf 26,9 : 1.

Tabelle III: Veränderungen des Na- und K-Gehaltes im Serum nach Infusion von Glukose, 2.4 DNP, 2.4 DNP+ATP in die A. carotis sowie nach Infusion von 2.4 DNP in die Schwanzvene.

	Na mVal/l	K mVal/l
A Glukose i.a.	146,15±2,11 (11)	5,44±0,17 (12)
B 2.4DNP i.a.	139,72±1,63 (13)	5,63±0,21 (14)
C 2.4DNP+ATP i.a.	140,11±1,69 (13)	5,47±0,14 (10)
D 2.4DNP i.v.	145,26±1,19 (8)	5,44±0,14 (8)

Angegeben sind Mittelwert $\bar{x}$ und die Standardabweichung des Mittelwertes $s_{\bar{x}}$. Die Na-Konzentrationen von A und B unterscheiden sich signifikant, $p < 0,02$; die restlichen Mittelwerte unterscheiden sich nicht signifikant von den Kontrolltieren.

II. a) Wasser- und Elektrolytbefunde im Gehirn nach 2,4 DNP und ATP.

Nach Zugabe von 400 mg/kg K.G. ATP zur DNP-Infusion (s. Methodik) bleibt die Na- wie Wasservermehrung im Gehirn aus (Abb. 1). Sowohl der Wassergehalt von 78,16 ± 0,08 ml/100 g F.G. als auch der Na-Gehalt von 210,33 ± 1,77 mVal/kg T.G. liegen im Bereich der Kontrolltiere und unterscheiden sich mit $p < 0,001$ signifikant von den Tieren, die nur 2.4 DNP erhielten (s. Tab. I). Die Na-Konzentration im Gesamthirnraum ist mit 58,59 mVal/l Hirnwasser sowohl gegenüber den Kontrollen als auch den DNP-Tieren fast unverändert; der intrazelluläre Na-Gehalt von 38,01 mVal/l Z.W. liegt zwischen den Werten der Kontrolltiere und der Dinitrophenoltiere, wie aus Tab. II hervorgeht. Der absolute Kaliumgehalt von 456,00 ± 4,27 mVal/kg T.G. sowie die K-Konzentration im Gesamthirnraum von 127,45 mVal/l H.W. (s. Tab. I) und die intrazelluläre K-Konzentration von 157,93 mVal/l Z.W.

(Tab. II) liegen noch im Bereich der Standardabweichung $s_{\bar{x}}$ der Glukose-Kontrolltiere. Der intrazelluläre Na-/K-Quotient bleibt mit 1 : 4,2 ebenfalls unverändert.

II. b) Serumelektrolyte nach 2.4 DNP + ATP.

Die Na-Konzentration im Serum der Tiere, die 2.4 DNP sowie ATP infundiert bekamen, liegt mit 140,11 ± 1,69 mVal/l um 6,04 mVal/l unterhalb der Kontrollwerte und damit im Bereich der 2.4 DNP-Tiere (s. Tab. III). Deshalb ist auch der intra-extrazelluläre Na-Quotient mit 1 : 3,7 verändert. Die K-Konzentration im Serum beträgt 5,47 ± 0,14 mVal/l und liegt damit ebenso wie der intra-extrazelluläre K-Quotient von 28,9 : 1 im Bereich der Kontrolltiere (s. Tab. II).

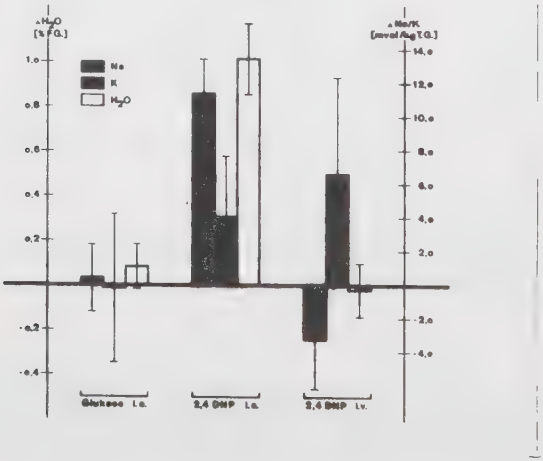

Abb. 5: Relative Änderungen des Wasser-, Natrium- und Kaliumgehaltes im Hirngewebe nach Infusion von Glukose, 2,4-DNP i. a. und 2,4-DNP intravenös.

III. Wasser- und Elektrolytbefunde im Gehirn und Serum nach intravenöser Gabe von 2,4 DNP. Wird die DNP-Lösung in gleicher Dosierung anstatt in die A. carotis in die Schwanzvene infundiert, so findet sich weder eine Na- noch Wassereinlagerung im Gehirn. Der Hirn-Wassergehalt sowie der absolute Na-Gehalt und die Na-Kon-

zentration ist im Gesamthirnraum gegenüber Kontrolltieren kaum verändert (s. Abb. 5 + I). Die intrazelluläre Na-Konzentration liegt geringfügig über den Kontrollwerten. Der absolute K-Gehalt des Gehirngewebes liegt ebenfalls über dem Wert der Kontrolltiere, ebenso wie die K-Konzentration im Gesamthirnraum. Eine statistische Sicherung ist nicht durchführbar (s. Tab. I). Der intrazelluläre Na/K-Quotient von 1 : 4,3 bleibt normal.

Die Serum-Elektrolyte werden durch die i. v. DNP-Infusion nicht verändert. Sowohl die Na-Konzentration wie die K-Konzentration sind mit den Kontrollwerten praktisch identisch. Der intra-extrazelluläre Konzentrationsquotient beträgt für Natrium 1 : 3,9 und für Kalium 29,5 : 1.

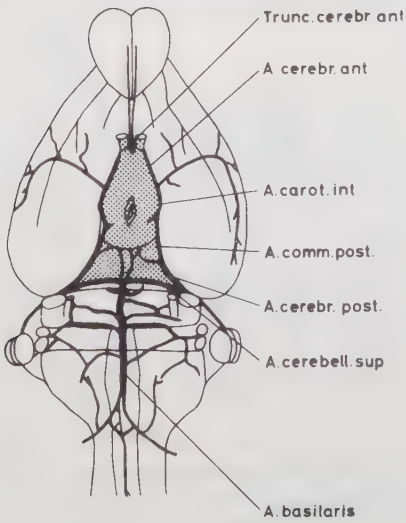

Abb. 6: Gefäßversorgung des Rattengehirns.
Die schraffierte Fläche wird vom Circ. art. cerebri umgeben.
Nach: "CRAIGIE'S NEUROANATOMY OF THE RAT").

IV. Vergleich der Wasser- und Elektrolytbefunde beider Hirnhemisphären nach Infusion von 2.4 DNP in die rechte A. carot. comm. Eine mehr oder weniger gleichmäßige Verteilung der Infusionslösung im Gehirn wird, wie Abb. 6 zeigt, durch den bei der Ratte gut ausgebildeten Circulus arteriosus cerebri ermöglicht. Um das Ausmaß der Wasser- und Elektrolytveränderungen quantitativ in beiden Hirnhemisphären nach der einseitigen Carotis-Infusion zu prüfen, und damit eventuell eine einseitig stärker ausgeprägte Schädigung auszuschließen, wurden bei 16 Tieren des II. Kollektivs (s. Methodik) beide Hirnhälften getrennt untersucht. Wie Tabelle IV zeigt, liegen die Mittelwertspaare des jeweiligen Wasser-, Na- und K-Gehaltes eng zusammen. Die Differenzen liegen noch im jeweiligen Bereich der Standardabweichung. Die Ergebnisse erlauben zudem eine Aussage über die Zuverlässigkeit der Bestimmungsmethode.

Tabelle IV: Vergleich beider Hemisphären nach Infusion von 2.4 Dinitrophenol in die rechte A. carotis

	re. Hemisphäre	li. Hemisphäre
H_2O ml/100 g F.G.	79,16 ± 0,19 (16)	79,04 ± 0,14 (16)
Na mVal/kg T. G.	222,35 ± 2,92 (15)	222,98 ± 2,10 (15)
K mVal/kg T. G.	456,00 ± 6,42 (12)	455,00 ± 5,03 (12)

Angegeben sind $\bar{x}$ und $s_{\bar{x}}$. In den Klammern die Anzahl der Einzelwerte; da die Vergleichswerte im Bereich der Standardabweichung des Mittelwerts liegen, erübrigt sich eine statistische Kontrolle.

V. a) Der Metabolitgehalt im Hirngewebe unter Kontrollbedingungen.

Die Kontrollinfusion mit Glukose verursacht keine Änderungen des zellulären Bestandes der Metabolite des Energiestoffwechsels gegenüber Normalwerten. Die Normalwerte, die an 6 Tieren in leichter Aethernarkose ohne jede weitere Vorbehandlung ermittelt wurden, ergeben für CrP 2,79 µMol/g F.G. und für ATP 2,32 µMol/g F.G. (s. Tab. V).

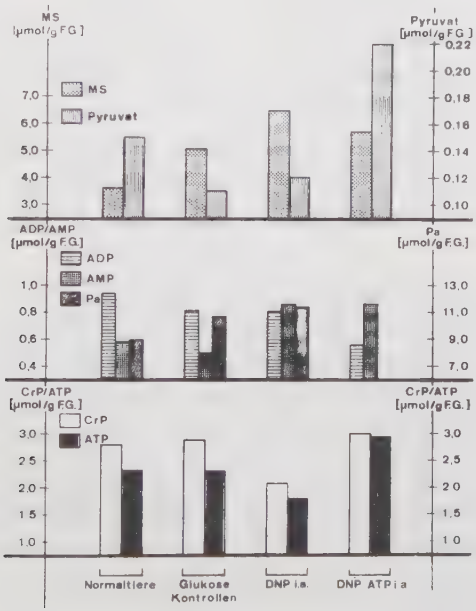

Abb. 7: Metabolite d. Energiestoffwechsels von Normalhirn, nach Glukoseinfusion, 2,4-DNP i.a. und DNP + ATP i.a.

Nach Glukose-Infusion und anschließender Ligatur finden sich 2,87 µMol/g F.G. CrP und 2,31 µMol/g F.G. ATP. Der ADP-Gehalt beträgt bei Normaltieren 0,94 und bei Kontrolltieren 0,81 µMol/g F.G., ebenso AMP bei Normaltieren 0,58 und bei Kontrolltieren 0,50 µMol/g F.G. Dagegen kommt es nach Glukose-Infusion zu einem Anstieg des anorganischen Phosphates (P_a) um 1,71 µMol/g F.G. Die Metabolite der Glykolyse weisen auf eine geringe Zunahme der anaeroben Glykolyse nach Glukose-Infusion hin (s. Tab. Va). So steigt die Milchsäure von 3,62 µMol/g auf 5,05 µMol/g F.G. an, das bedeutet eine Zunahme von 40 %. Der Milchsäureanstieg geht mit einer Verminderung des Pyruvats von 0,15 µMol/g auf 0,11 µMol/g F.G. einher. Dadurch vergrößert sich der Lactat:Pyruvat-Quotient von 24 auf 45. Die Summe der Adenin-Nukleotide fällt geringfügig nach Glukose-Infusion von 3,84 auf 3,62 uMol/g F.G. ab. Der ATP-Anteil beträgt bei Normaltieren 60,41 % und nach Glukose-Infusion 63,81 %. Ebenso geringfügig sind die Änderungen der ADP- und AMP-Anteile an der Summe der Nukleotide (s. Tab. V).

V. b) Die Metabolite im Hirngewebe nach Infusion von 2.4 DNP.

Nach DNP-Infusion fällt der CrP- und ATP-Gehalt um 27,5 % bzw. 21 % ab. Während ADP nahezu unverändert bleibt, kommt es zum Anstieg von AMP um 72 % gegenüber den Kontrollwerten. Das anorganische Phosphat steigt nur geringgradig an. Nach 2.4 DNP-Infusion ist die Summe der Adenin-Nukleotide auf 3,50 µMol/g F.G. gefallen. Der ATP-Anteil ist dabei mit 52,29 % zugunsten von AMP erniedrigt, während der ADP-Anteil nahezu unverändert bleibt. Die Milchsäure steigt nach Dinitrophenol-Infusion um 29 % weiter an, während die Brenztraubensäure mit 0,12 µMol/g F.G. sich nicht wesentlich verändert. Der Lactat/Pyruvat-Quotient steigt dabei weiter auf 54 (Tab. V).

V. c) Veränderungen des Energiestoffwechsels nach Infusion von 2.4 DNP und ATP.

Nach ATP-Zugabe zur DNP-Lösung kommt es wieder zum Anstieg der energiereichen Phosphatester, CrP und ATP. Der CrP-Gehalt sowie der ATP-Gehalt liegen über den Werten der Normaltiere. ADP wird verringert gefunden (s. Abb. 7). AMP ist ebenfalls gegenüber der DNP-Infusion angestiegen. Wegen methodischer Schwierigkeiten konnte P_a bei diesem Kollektiv nicht bestimmt werden. Die Summe der

Tabelle V: Metabolite des Energiestoffwechsels im Hirngewebe der Ratte von Normaltieren, 6. Std. nach Infusion von Glukose, 2.4 DNP sowie 2.4 DNP+ATP in die rechte A. carotis comm.

	CrP	ATP	ADP	AMP	ATP/ADP	$\sum$ Adeninnucl.	$P_{anorg.}$
Normaltiere	2,79	2,32	0,94	0,58			8,95
(6)	2,50-3,28	2,16-2,57	0,82-1,04	0,47-0,67	2,46	3,84	7,28-11,61
Glukose i.a.	2,87	2,31	0,81	0,50			10,66
(4)	2,44-3,44	1,83-2,59	0,66-0,86	0,46-0,57	2,85	3,62	7,72-15,59
2.4 DNP i.a.	2,08	1,83	0,81	0,86			11,41
(4)	1,84-2,73	1,08-2,25	0,58-0,95	0,68-1,06	2,25	3,50	8,62-14,00
2.4 DNP+ATP i.a.	3,00	2,93	0,56	0,86			----
(2)	2,25-3,75	2,47-3,38	0,46-0,66	0,75-0,97	5,23	4,35	----

Angegeben sind Mittelwert sowie niedrigster und höchster Einzelwert; die Dimension ist µMol/g. Feuchtgewicht (F.G.); in Klammern die Anzahl der Einzelwerte.

Tab. Va: Metabolite der Glykolyse im Hirngewebe der Ratte von Normaltieren, 6 Std. nach Infusion von Glukose, 2.4 DNP sowie 2.4 DNP+ATP in die rechte A. carotis comm.

	Laktat	Pyruvat	Lakt/Pyruv.
Normaltiere	3,62	0,15	
(6)	2,95-4,60	0,12-0,17	24
Glukose i.a.	5,04	0,11	
(4)	4,19-5,70	0,09-0,13	46
2.4 DNP i.a.	6,48	0,12	
(4)	5,41-6,96	0,10-0,17	54
2.4 DNP + ATP i.a.	5,68	0,22	
(2)	5,40-5,98	0,20-0,24	26

Angegeben sind der Mittelwert sowie niedrigster und höchster Einzelwert; Dimension in µMol/g F.G.; in Klammern die Anzahl der Einzelwerte.

Adenin-Nukleotide steigt nach ATP-Zusatz auf 4,39 µMol/g F.G., d.h. um 13,28 % über den Normalwert, bzw. um 20,16 % über den Kontrollwert an. Davon beträgt der ATP-Anteil 67,36 %, sowie der AMP-Anteil 19,77 %; auffällig ist die Verminderung des ADP-Anteils auf 12,87 %. Die Milchsäurebildung ist gegenüber Normal- wie Kontrolltieren zwar noch erhöht, gegenüber 2.4 DNP-Tieren jedoch um 12 % vermindert. Dazu kommt es zum Anstieg des Pyruvats um 57 % über den Normalwert bzw. 100 % gegenüber den Kontrolltieren. Der Lactat/Pyruvat-Quotient liegt damit bei 26, d.h. er erreicht den Quotient der Normaltiere (s. Abb. 7 und Tab. Va).

D. DISKUSSION

I. a) Elektrolyt- und Wasserbefunde beim Hirnödem

Wie die Ergebnisse zeigen, ist die Methode der 2,4 DNP-Infusion in die A. carotis geeignet, bei der Ratte ein Hirnödem zu erzeugen. Sie führt zu der charakteristischen Na- und Wassereinlagerung, die auch in Versuchen beim Schädeltrauma, in tiefer Hypothermie, und nach cerebraler Ischämie gefunden wird (52, 12, 82, 14, 2, 95).

Die Kontrollversuche beweisen hinreichend, daß die Ödembildung allein der Dinitrophenol-Wirkung auf das Gehirn zugeschrieben werden muß. Sowohl nach intravenöser 2,4 DNP-Infusion als auch nach der Kontrollinfusion mit isotoner Glukoselösung lassen sich keine Veränderungen gegenüber Normalwerten (Tab. I) feststellen. SPECTOR (104) findet nach Unterbindung einer A. carotis auch keinerlei Änderungen des Wassergehaltes im Rattenhirn.

Wie die Regression in Abb. 3 zeigt, besteht zwischen der Na-Aufnahme und dem Wassereintritt in das Hirngewebe strenge Abhängigkeit. Diese Beziehung beider Parameter wird bei allen experimentellen Hirnödemformen gefunden, und ist auch durch klinische Untersuchungen im Rahmen neurochirurgischer Eingriffe bestätigt worden (12, 97, 52). Eine Volumenvermehrung von 5 - 6 % im Gehirn finden CLASEN (22) und STREICHER (106) bei der lokalen Kälteschädigung der Großhirnrinde; BAKAY und HAQUE (8) geben sogar bis zu 23 % an. Der Elektrolytgehalt dieser Ödemzonen im cortex, die sich weit in die weiße Substanz ausbreiten, erreicht schließlich Plasmawerte. Nach der Triäthylzinn-Vergiftung beobachten MAGEE und Mitarbeiter (75) eine Volumenzunahme von 10 %, BAKAY und BENDIXEN (7) dagegen 29 %, die mit einem Na-Anstieg von über 60 % vom Kontrollwert einhergeht. In Hypoxieversuchen, bei denen durch Sauerstoffmangelatmung und Hypercapnie eine arterielle O_2-Sättigung von 26 % mit pH 6,94 erzeugt wurde, steigt die Na-Aufnahme aus dem Plasma im parietalen Rindengrau um 100 % gegenüber Kontrolltieren an. KLULEN (96, 98) findet nach Senken des arteriellen Mitteldruckes durch Ganglienblockade unter 50 mm Hg beim Hund in der Hirnrinde einen Na-Anstieg von 20 - 40 mVal/kg T.G. und im Kleinhirn bis zu 60 mVal/kg T.G.; dabei vergrößert sich das Volumen um 12 - 15 %.

Die Na-Aufnahme im Gehirn nach 2.4 DNP führt zu einer Verminderung der Serumnatriumkonzentration, wie in Abb. 4 gezeigt wird, bei der Serum-Konzentration gegen absoluten Gehalt der Na-Konzentration im Hirngewebe in logarithmischem Maßstab aufgetragen wurde; das bedeutet eine Abhängigkeit der Na-Verteilung, die durch eine Hyperbelfunktion beschrieben werden kann. Die Charakteristik dieser Verteilung weist auf eine Netto-Na-Verschiebung aus dem EZR in den IZR hin. Eine gleichsinnige Verteilungsstörung findet BAKAY und HAQUE (8) in kälteinduzierten Oedemzonen nach Beobachtung der Na-24-Aufnahme im Gewebe und des Konzentrationsabfalls im Plasma.

Die Berechnung der intrazellulären Elektrolyt-Konzentrationen sowie der intraextrazellulären Gradienten, die unter Vernachlässigung der Donnan-Verteilung zwischen Intravasalraum und Interstitium sowie der Annahme eines konstant bleibenden EZR von 20 % (28, 61, 121) durchgeführt wurde, gilt approximativ (Tab. II). Diese theoretisch ermittelten Elektrolyt-Konzentrationen stimmen erstaunlich gut mit den experimentell gefundenen Werten von AMES III und NESBETT (5) überein, die für Natrium 31 mVal/l Z.W. sowie für K 148 mVal/l Z.W. ermittelt haben. Die Größe des ermittelten EZR dieser Autoren liegt bei 22 %. Der scheinbar zu hoch liegende intrazelluläre Na-Gehalt von ca. 36 mVal/l Z.W. erklärt sich nach den Untersuchungen von KATZMANN (59), RANCK (90, 91) und HARTMAN (46), durch den hohen Na-Gehalt der Gliazellpopulation. Wie aus Tab. II hervorgeht, steigt die intrazelluläre Na-Konzentration beim DNP-Oedem an, obwohl die Na-Konzentration im Gesamthirnraum gleich und das Hirnwasser damit isoton bleibt.

Die K-Änderungen sind weniger einheitlich. Die nach 2.4 DNP gefundene geringe Zunahme tritt auch nach dem Schädeltrauma auf (52), nicht dagegen in tiefer Hypothermie (12), wo es immer zu K-Verlusten kommt. Die Abnahme der intrazellulären K-Konzentration nach 2.4 DNP um ca. 4 mVal/l Z. W.ist der Verdünnung durch das Oedemwasser zuzuschreiben. Nach dem kälteinduzierten Oedem verschwindet der intra-extrazelluläre K-Gradient, während durch Vergiftung mit Triäthylzinn BAKAY (9) geringfügigen K-Anstieg, ALEU und Mitarbeiter (3) eine leichte K-Verminderung feststellen. Durch inkomplette cerebrale Ischämie vermindert sich der K-Gehalt in der grauen Substanz um 40 mVal/kg T.G. (96). Nach Befunden von GUENTHER und DULCE (42), die allerdings die zweifache 2.4 DNP-Dosis injizier-

ten, verliert die Muskel- und Leberzelle regelmäßig Kalium. JOANNY und HILLMAN (58) beobachten an mit 2.4 DNP inkubierten Hirnrindenschnitten ebenfalls einen K-Verlust. Zusammengefaßt kann sowohl aus den eigenen Befunden wie nach den Ergebnissen der erwähnten Autoren geschlossen werden, daß die Wasservermehrung im Hirngewebe eng mit der Na-Anreicherung verbunden ist, wenngleich Unterschiede im Ausmaß der Zunahme bei verschiedenen Oedemformen bestehen. Das Verhalten des Kaliums ist schwieriger zu deuten, zumal verschiedene Autoren selbst bei gleichen Oedemformen zu entgegengesetzten Ergebnissen kommen (68, 69, 3). Im Gegensatz zum Na-Ion hängt die intra-extrazelluläre K-Verteilung weniger vom Metabolitstatus der Zelle ab, als vielmehr von der Donnan-Verteilung, wodurch sich die zum Teil widersprüchlichen Befunde nach Stoffwechselinhibition durch Hypothermie, 2.4 DNP oder Triäthylzinn erklären lassen könnten.

Aufgrund der übereinstimmenden Befunde von Schädeltrauma, tiefer Hypothermie, nach cerebraler Ischämie mit den Befunden beim Dinitrophenol-Oedem, wo jedesmal eine Volumenzunahme von 5 - 6 % und ein Na-Einstrom von über 10 mVal/kg T.G. festzustellen ist, liegt es nahe, unter den aufgezählten Oedemformen pathogenetische Gemeinsamkeiten zu vermuten.

I. b) Die Lokalisation des Oedems.

Die pathologisch-anatomischen Vorstellungen über die Lokalisation des Hirnoedems beruhen im wesentlichen auf den Befunden elektronen-mikroskopischer Untersuchungen.

Es zeigte sich einmal, daß im Hirngewebe - abgesehen von der Area postrema sowie dem Pinealkörper - die intrazellulären Spalträume nur 100 - 200 Å betragen (55, 32). Aus der Größe dieser elektronenmikroskopisch gefundenen interstitiellen Räume errechneten sich die Autoren durch Flächenintegration den Extrazellulärraum (EZR) mit 2 bis höchstens 10 % des Gesamtvolumens, in dem der intravasale Anteil nach Jod-131 Serumalbuminbestimmung mit 3 % enthalten ist (38). Es zeigte sich außerdem, daß die Kapillaren der Großhirnrinde keinen perivaskulären Raum besitzen (43, 101, 30). Zum anderen fand sich nach den Untersuchungen von GERSCHENFELD und Mitarbeiter (39) und NIESSING (84) beim Hirnoedem keine Vergrößerung der interzellulären Spalten, sondern Schwellung der Fortsätze von Astrozy-

ten bzw. von Oligodendrozyten (74). Der daraus gefolgerte Schluß, das Hirnoedem als gliöse Zellschwellung in der Hirnrinde anzusehen, erregte von Autoren Widerspruch, die erstens in der weißen Substanz einen Praedelektionsort für die meisten Formen des Hirnoedems sehen (112, 113, 3, 62, 47, 23, 106) und zweitens die elektronenmikroskopischen Befunde als Artefakte der Fixationstechnik ansehen (117). Außerdem ergaben Verteilungsbestimmungen im Gehirn mit Sulfat, Inulin, DMO, Thiocyanat, Chlorid sowie Impedanzmessungen einen Extrazellulärraum von 15 - 30 % (115, 116, 120, 90, 91, 88, 77, 61, 4, 10). Schließlich wurden bei der Überprüfung verschiedener experimenteller wie klinischer Oedemformen hinsichtlich ihrer ultrastrukturellen Eigenschaften sowohl Ausdehnung des EZR mit Gliaschwellung in der weißen Substanz (68, 112) und einem als Plasmafiltrat etikettierten Exsudat (86) als auch Verkleinerungen des EZR mit erheblicher Schwellung der Astrozytenfortsätze in der grauen Substanz (44, 100) gefunden.

Um die in der Einleitung angeschnittene Frage beantworten zu können, ist es von außerordentlicher Wichtigkeit festzustellen, wo die Na- und Wasservermehrungen beim DNP-Oedem zu suchen sind. Die Versuchsanlage selbst - Hemmung des aktiven Transports durch 2,4 DNP - garantiert mit gewisser Wahrscheinlichkeit, daß die Veränderungen sich intrazellulär abspielen müssen. Zweitens errechnet sich die Na-Konzentration in der aufgenommenen Oedemflüssigkeit (s. ERGEBNISSE) mit 53 mVal/l; ein extrazellulär liegendes Oedem müßte entsprechend der Donnan-Verteilung eine um das 2 - 3fach höhere Na-Konzentration aufweisen. Ein weiterer Anhalt dafür ist die gegensinnige Korrelation zwischen Hirn-Natrium und Serum-Natrium (s. Abb. 4). Ein extrazellulär liegendes Oedem würde nicht zur Verminderung des Serum-Natrium führen, da EZR mit dem Gefäßraum im Gleichgewicht steht. Zudem weisen die Befunde von ISHII (56), der eine erhebliche Schwellung der Astrozytenfortsätze nach DNP-Zusatz zu Hirnrindenschnitten fand, ebenfalls darauf hin, daß die Veränderungen mit hoher Wahrscheinlichkeit den Intrazellulärraum (IZR) betreffen. Andere Oedemformen, die ebenfalls in den Energiestoffwechsel der Zelle eingreifen, wie Triäthylzinn (60, 69), nach Hypoxie (7, 115), Cyanid (49) oder Hypothermie (80, 95, 79), zeigen im wesentlichen Veränderungen, die den IZR betreffen. Die eigenen Befunde des Energiestoffwechsels sind eine weitere Stütze für die intrazelluläre Lokalisation des DNP-Oedems.

I. c) Die Bedeutung der Neuroglia.

Die Schwellung der Gliazelle ohne Vergrößerung des Interstitiums ist ein Befund, der bei allen Formen des intrazellulären Oedems erhoben werden kann (23, 41, 45, 47, 69, 56). Die Frage, warum nach Stoffwechselinhibition, O_2-Mangel und Hypothermie die Gliazelle anschwillt und das Neuron unversehrt bleibt, berührt ein wesentliches Problem. Nach 2.4 DNP-Infusion oder Triäthylzinn-Intoxikation ist die Erklärung denkbar, daß das vom Gefäßraum eindringende Gift zunächst die Astrozytenschranke passieren muß, die lückenlos die Kapillaren umgibt (43, 30). Durch Hypoxie dagegen müßten die peripheren Bezirke des KROGH'schen Kapillarzylinders, die Neuronen, aufgrund des höheren O_2-Verbrauchs (110) zuerst geschädigt werden. Dies ist nicht der Fall. Es finden sich zwar im Neuron mäßige Mitochondrienschwellungen und Erweiterungen des endoplasmatischen Reticulums, doch steht die astrozytäre Schwellung im Vordergrund (45, 69).

Die Deutung der Gliafunktion nach NICHOLS und KUFFLER (65) als Energiereservoir des Neurons, oder, eine andere Möglichkeit, die frühere Erschöpfung der Kationentransportkapazität infolge des im Vergleich zur Nervenzelle erniedrigten Membranwiderstandes (48, 64) bleibt ohne weitere Kenntnisse unbefriedigend. In diesem Zusammenhang konnte auch die Entdeckung von KATZMAN (49) und KOCH (64) über den hohen Na- und Cl-Gehalt der Gliazellen nicht weiterführen. Einen Fortschritt zur Klärung könnten Metabolituntersuchungen isolierter Gliacompartments bringen, die den unterschiedlichen Sauerstoffverbrauch (110) sowie das unterschiedliche anoxydative Verhalten (70, 72, 34) zwischen Neuron und Gliazelle analysieren.

I. d) Mechanismus der Oedembildung.

Die intrazelluläre Lokalisation des Hirnoedems nach 2.4 DNP wirft die Frage nach dem Störungsmechanismus auf. Durch die Kontrollversuche sind unbeabsichtigte 2.4 DNP-Wirkungen sowie methodisch bedingte Effekte, die zum Oedem führen können, ausgeschlossen. Die Oedementstehung beruht auf der Wirkung des 2.4 DNP auf das Hirngewebe und ist konzentrationsabhängig, da es nach intravenöser Verabreichung infolge der Verteilung auf das größere Blutvolumen nicht auftritt.

Die aktive Na-Transportrate wird am squid axon nach 2.4 DNP-Zusatz vermindert, während die passiven Fluxraten unbeeinflußt bleiben (51). Nach Inkubation von Hirnrindenschnitten mit 2.4 DNP nimmt der Nicht-Inulinraum, also der Intrazellulärraum, Natrium und Wasser auf und verliert Kalium; damit ist die Beeinflussung aktiver Transportvorgänge durch 2.4 DNP evident (58).

Die Hemmung des aktiven Na-Transportes an der Zellmembran beruht auf Störung der oxydativen Phosphorylierung (71). Die Störung führt zur Abnahme des energetischen Potentials der Zelle, welches aus dem Abfall des ATP/ADP-Quotienten sowie des Phosphorcreatins hervorgeht (s. ERGEBNISSE). Die Na-"Pumpe" bezieht den größten Teil ihrer Energie aus der Spaltung von ATP (76, 25, 18, 19, 37).

Um den Störungsmechanismus zu erläutern, soll kurz auf die Beziehung von aktivem Kationen-Transport und Energiestoffwechsel, die in hypothetischen Modellen diskutiert wird, eingegangen werden. Die von USSING (114) postulierte Bedingung, Transportvorgänge an der Membran als "aktiv" zu bezeichnen, ist u. a. die Hemmbarkeit durch Stoffwechselgifte. Der Inhibitor - in diesem Fall das 2.4 DNP - darf jedoch nicht zur Veränderung passiver Fluxraten, z. B. durch Änderung der Membranstruktur, führen. Ein solcher 2.4 DNP-Effekt ist bislang jedoch nicht nachgewiesen worden. Die Untersuchung von Transportteilschritten ergab eine enzymatisch gesteuerte Reaktionskinetik der aktiven Kationenflüsse (40, 54). Ein wesentlicher Beitrag dazu war die Entdeckung der Na- und K-aktivierbaren ATPasen (29, 102, 89), sowie die Befunde von HOKIN, 1960, über Carrier, die sich stöchiometrisch mit dem aktiv transportierten Natriumion umsetzen. Aus diesen Befunden sind eine Reihe von theoretischen Transportmodellen entwickelt worden, welche die Verknüpfung vom Umsatz energiereicher Phospatester mit der Bewegung des Kations an der Membran zum Inhalt haben. Die normale Zellmembran wie auch die unerregte Nervenzelle ist für Kationen undurchlässig; das Diffusionshindernis sind positiv geladene Festione in Porenkanälchen, welche die Membran durchziehen (81, 119, 103). Das Natriumion muß sich an der Membraninnenseite mit dem Carrierkomplex verbinden, der imstande sein muß, die positive Ladung des Kations zu neutralisieren. Der Carrier wird durch Übertragung eines Phosphatrestes aktiviert, der Phosphat-Donator ist ATP, die Übertragung wird enzymatisch durch die Na-K-aktivierbare ATPase gesteuert, wobei mit steigender Na-Innenkonzentration die Aktivität der ATPase zunimmt. Der aktivierte Carrier kann die Membran passieren. An der Außenseite wird der Phosphatrest vom Carrier abgespalten, wodurch die komplexe Bindung mit dem Na-Ion gelöst wird. Der Carrier diffundiert frei zurück oder trägt nach erneuter Phosphorylierung an der Außenseite ein K-Ion mit, wie dies eine Zeit lang für den 1 : 1 Transport zwischen Na und K erörtert wurde.

Prinzipiell wäre auch ein Redox-Carrier denkbar, wie von DAVIES und CONWAY für die Salzsäurebildung des Magens diskutiert wird, bei dem zum Kationentransport ein unterschiedliches transmembranöses Redoxpotential genutzt wird. Der Redox-Carrier muß aber ebenfalls mit dem Umsatz energiereicher Phosphatester gekoppelt sein, wie die Berechnung des Wirkungsgrades zeigen (26, 24). Der Transport könnte

dann als Umkehr der oxydativen Phosphorylierung (40) aufgefaßt werden. CHANCE (20), KLINGENBERG (63) zeigten, daß unter bestimmten Umständen eine "reduktive Dephosphorylierung", bei der die Elektronenpassage in der Atmungskette invers läuft, möglich ist.

2.4 DNP kann in den Transportmechanismus mehrfach störend eingreifen:

1.) Bei Substratmangel (ATP) unterbleibt die Phosphorylierung des Carriers;
2.) Die Aktivierung der ATPasen durch 2.4 DNP steigert den ATP-Verbrauch und kann auch durch die gleichzeitig gesteigerte Glykolyse nicht kompensiert werden (57, 21, 67);
3.) Es kommt zur Störung des CrP-ATP-Gleichgewichtes: ein Effekt, der auch in Hypoxie beobachtet werden kann (57).

Die Folge davon ist die Na-Anreicherung in der Zelle, die mit der Wassereinlagerung verbunden ist.

I. e) Die Na-Wasser-Beziehung beim Hirnödem.

Wie in der Regression in Abb. 3 hervorgeht, ist die Wassereinlagerung und damit die Schwellung der Zelle im wesentlichen von deren Na-Gehalt abhängig. Wie bei der Besprechung der Elektrolyt- und Wasserbefunde schon angedeutet wurde, wird die Beziehung von Na- und Wassereintritt bei allen experimentellen und klinischen Hirnoedemformen gefunden. Als primäre Schädigung wird dabei der Na-Eintritt angesehen, der sekundär vom Wassereintritt gefolgt wird. Die Abhängigkeit des Wassereintrittes vom Na-Gehalt der Zelle konnte durch zwei Versuche in früheren Untersuchungen bestätigt werden. Nach Durchströmung des Gehirns mit einer natriumarmen, isotonen und sauerstoffgesättigten Lösung bleibt die Entwicklung des Hirnoedems in tiefer Hypothermie aus (97). Zum anderen findet sich nach Infusion von hypertoner Harnstofflösung eine Verminderung des Wassergehaltes im Hirngewebe bei unverändert hohem Natriumgehalt. Verringert sich der intra-extrazelluläre osmotische Gradient durch intrazelluläre Permeation des Harnstoffmoleküls sowie durch Elimination über die Niere, kommt es wieder zum Anstieg des intrazellulären Wassergehaltes (13). Entsprechende Elektrolytverschiebungen ohne Wasserabtausch findet BURCK (17) an Leberschnitten, die in einem hypertonen Medium inkubiert wurden.

II. Der Energiestoffwechsel beim Hirnoedem.

Der Befund der absolut Na-abhängigen Zellschwellung beim intrazellulären Hirnoedem sowie die bekannten Beziehungen zwischen Na-Transport und Energiestoffwechsel erforderte die Untersuchung von Metaboliten des Energiestoffwechsels, um sicherzugehen, ob die Voraussetzung - die Störung der zellulären Energieübertragung - durch 2.4 DNP bei dieser Versuchsanordnung überhaupt erzielt wurde.

Wie die Ergebnisse zeigen, vermindert sich der ATP-Gehalt um 21 % gegenüber Kontrolltieren, ebenso CrP um 27,5 %; der ATP/ADP Quotient fällt von 2,85 auf 2,25, der Lactat/Pyruvat Quotient steigt auf 54 gegenüber 24 bei Normal- bzw. 45 bei Kontrolltieren. Es besteht kein Zweifel, daß die erhobenen Wasser- und Elektrolytbefunde mit den gemessenen Veränderungen der Metabolite des Energiestoffwechsels in Beziehung stehen, obwohl nach der Versuchsanordnung Elektrolyte und Metabolismus nicht vom gleichen Tier untersucht wurden.

Es stellt sich natürlich die Frage, welche Bedeutung der Verlust von 21 % bzw. 27,5% der energiereichen Phosphatester für die Energieversorgung der "Natriumpumpe" hat. Die gefundenen Werte stellen nicht nur einen Mittelwert der stationären ATP- bzw. CrP-Konzentration in den einzelnen Funktionsräumen der Zelle dar (87, 38), sondern auch zwischen Glia- und Neuronen-Kompartments. Die an und in der Membran kompartimentierten Konzentrationen könnten unter Umständen noch niedriger sein als der gefundene Mittelwert. Nach den Befunden von BRETSCHNEIDER (15) verhindert der Verlust von mehr als 25 % des gesamten zellulären ATP-Bestandes im hypothermen Myocard die Wiederbelebung des Organs. Der Verlust der energiereichen Phosphatester kann also für die Na-Anreicherung im Hirngewebe verantwortlich gemacht werden.

In Übereinstimmung damit findet REULEN (96) bei arterieller Drucksenkung durch Ganglienblockade in der Hirnrinde eine kontinuierliche ATP-Abnahme, die mit kontinuierlicher Zunahme des Na-Nettoeinstroms einhergeht. Bei dieser Untersuchung findet sich mit zunehmendem Druckabfall ein exponentieller Anstieg der Lactatkonzentration im Hirngewebe; ein Befund, der auch von GAEVSKAYA (36) nach haemorrhagischer Drucksenkung erhoben wird.

Nach ATP-Substitution nehmen die energiereichen Phosphatester und das Pyruvat

gegenüber Kontrollen zu (Abb. 7 und Tab. V, Va). Die Kationenverteilung entspricht wieder Normalwerten (Tab. I und Abb. 1). Dieser Befund spricht wiederum eindeutig für die enge Beziehung zwischen Energiestoffwechsel und zellulärem Kationengehalt.

Diese protektive Wirkung des der Infusionslösung zugesetzten ATP ist schwierig zu interpretieren, zumal eine Penetration des ATP-Moleküls in die Zelle nicht angenommen werden kann. ISHII (56) findet nach ATP-Zusatz zu 2.4 DNP-vergifteten Hirnschnitten ein Ausbleiben der Astrozytenschwellung. Die Befunde von CALDWELL und HODGKIN (18, 19), die eine Normalisierung der aktiven Na-Transporte nach intrazellulärer Injektion von ATP am squid axon finden, jedoch nicht, wenn sie es von außen zusetzen, weisen in die gleiche Richtung.

Die Deutung muß im Zusammenhang mit der Dinitrophenolwirkung gesehen werden. 2.4 DNP aktiviert, wie oben erwähnt, die Na-K-aktivierbaren ATPasen der Mitochondrien (21, 57, 67). Ebenso wurden Na-K-aktivierbare ATPasen, die auch DNP-aktivierbar sind, in Membranfraktionen von Synapsen gefunden (118). Auf der anderen Seite ist ADP und AMP ein starker Inhibitor dieses Enzyms (83, 11). Aufgrund dieser Befunde lassen sich verschiedene Wege der ATP-Wirkung diskutieren. Es besteht einmal die Möglichkeit, daß die übermäßig aktivierten ATPasen in der Membran das exogen zugeführte ATP utilisieren können. In diesem Fall käme es am Hydrolyseort zur Konkurrenz mit endogen gebildetem ATP und damit zur Einsparung. Zum anderen könnten Bruchstücke wie ADP, AMP oder Adenosin die Zellmembran passieren und in den Mitochondrien entweder zur ATP-Resynthese beitragen oder aber durch ihre starke inhibitorische Eigenschaft gegenüber den ATPasen die übermäßige Aktivität durch 2.4 DNP zum Teil aufheben.

Schließlich muß erwogen werden, ob die Gliazellmembran für ATP wirklich ebenso impermeabel ist wie die des Neurons oder des Riesenaxons. Es bestehen ja auch hinsichtlich der Kationenpermeabilität beträchtliche Unterschiede zwischen diesen Zellen (48, 64). Eine Weiterführung des Problems wäre von Versuchen über Aufnahme von doppelt markiertem ATP in das Hirngewebe zu erwarten.

III. Die Bedeutung des DNP-Oedems für die Pathophysiologie des Hirnoedems.
Wenn man die pathogenetischen Möglichkeiten, die DNP-artig wirken können, in Betracht zieht, so kommt alles in Frage, was zur Reduzierung der Zellatmung führen kann, wie exogener Sauerstoffmangel, Störungen der Mikrozirkulation, Vergiftungen, die mit dem Sauerstofftransport oder der zellulären Sauerstoffutilisation interferieren, Perfusionsschäden in der Chirurgie, etc.

Damit ist das intrazelluläre Hirnoedem ein Problem des zerebralen Energiestoffwechsels. Das Hirngewebe besitzt im Normalzustand keineswegs eine O_2-Luxusversorgung, wie von OPITZ und SCHNEIDER (85) angenommen wurde, sondern ist nach Diffusionsberechnungen von THEWS (109) am Modell des KROGH'schen Zylinders gerade ausreichend versorgt. Der Sauerstoffpartialdruck des Hirngewebes beträgt in der "tödlichen Ecke" zwischen zwei Kapillaren am venösen Schenkel 17 mm Hg bei arteriellem pO_2 von 95 mm Hg und venösem pO_2 von 35 mm Hg bei einem angenommenen O_2-Verbrauch von 5 ml pro 100 g u. min. Der pO_2 liegt damit nur um 5 mm Hg über der "Reaktionsschwelle" von 12 mm Hg, bei der die Sättigung der Cytochromoxydase unvollständig zu werden beginnt. Sinkt der arterielle pO_2 weiter auf Werte ab, die im venösen Kapillarschenkel 19 mm Hg unterschreiten, so ist die "kritische Schwelle" erreicht, bei der in der "tödlichen Ecke" die O_2-Gewebsspannung nur noch 4 mm Hg beträgt, ein Wert, der nach BAENDER und KIESE (6) die Aktivität der Cytochromoxydase um 83 % reduzieren soll, das heißt, die Zellatmung und damit die oxydative Phosphorylierung sistiert praktisch. Die vermehrte Glykolyse erzeugt eine metabolische Acidose, die ihrerseits den Kationentransport empfindlich stört (99). Es kommt zur Verminderung der elektrischen Aktivität des Neurons, und, wie am Beispiel der Dinitrophenolwirkung gezeigt wurde, zum Oedem der Gliazelle. Das perikapilläre Glia-Oedem vergrößert über eine Verlegung der Kapillarlumina den O_2-Diffusionsweg im KROGH'schen Zylinder mit Verminderung des O_2-Druckes am venösen Kapillarschenkel und ruft - wenn weiter ausgebreitet - eine Steigerung des Schädelinnendrucks hervor, die zusätzlich für die zerebrale Haemodynamik deletär ist (35).

Allerdings erhebt sich die Frage, warum nach akuter, tödlicher Anoxie durch Atemstillstand oder Herzstillstand nie ein zerebrales Oedem beobachtet wird, wenn so enge Beziehungen zwischen ATP-Gehalt und Na-Einstrom bestehen. Wie aus Unter-

suchungen über das experimentelle, traumatische Hirnoedem (92) sowie aus eigenen Vorversuchen hervorgeht, sind akut nach dem Trauma oder nach Infusionsende keinerlei Änderungen des Na- und Wassergehaltes im Hirngewebe festzustellen. Das klinische, postoperative Hirnoedem zeigt ebenfalls eine Latenz von 1 - 2 Tagen. Die Zeitspanne von 8 - 10 Minuten (50) bei akuter zerebraler Anoxie, nach der selbst der Strukturumsatz der Zelle durch anaerobe Glykolyse nicht mehr zu decken ist (73, 11), reicht offenbar für die Kationenverschiebung, welche zum Oedem führt, nicht aus. Das bedeutet, daß ein Oedem durch metabolische Insuffizienz nur dann entsteht, wenn der Energieumsatz zwar noch zur Erhaltung des Strukturstoffwechsels aber nicht mehr zur Erhaltung des Funktionsstoffwechsels ausreicht. Um diesen Zustand längere Zeit aufrechtzuerhalten, muß sich ein neues Gleichgewicht zwischen Energiebildung und -verbrauch einstellen können.

Die Richtigkeit dieser Behauptung, die auf den Vorstellungen von THAUER und BRENDEL (103) über die Relation von zellulärem Energieniveau und Zellfunktion beruht, konnte REULEN (98) anhand von ATP/-Na-Korrelationen zeigen, die bei isolierter Hirnperfusion in Hypotension zu beobachten sind.

E. ZUSAMMENFASSUNG

1. Durch Infusion von 2.4 Dinitrophenol in die A. carotis comm. läßt sich bei Ratten ein Hirnoedem erzeugen, wie die Veränderungen des Elektrolyt- und Wassergehaltes im Gehirn dieser Tiere zeigen. Dabei besteht eine positive Korrelation zwischen Natrium- und Wassereinlagerung im Hirngewebe, die auch bei anderen intrazellulären Oedemformen wie in tiefer Hypothermie oder Hypoxie gefunden wird. Übereinstimmend damit sind die Metabolite des Energiestoffwechsels ATP und CP vermindert bei gleichzeitiger Zunahme der anaeroben Glykolyse.

Die Kontrollinfusion von 2.4 Dinitrophenol in die Schwanzvene sowie die Glucoseinfusion in die A. carot. comm. bleibt ohne Wirkung. Die Zugabe von ATP zur Infusionslösung verhindert die Entwicklung des Hirnoedems.

2. Die Befunde führen zu der Annahme, daß das Oedem den intrazellulären Raum betrifft und durch Hemmung des aktiven Ionentransports entstanden ist.

Die Bedeutung dieses Modells für die Pathogenese des intrazellulären Hirnoedems wird diskutiert.

LITERATUR

1. ADAMS, H.:
in: H. U. BERGMEYER: Methoden der enzymatischen Analyse, S. 573, Verlag Chemie, Weinheim, Bergstrasse, 1962.

2. AIGNER, P.:
Elektrolytveränderungen in tiefer Hypothermie; die Wirkung akuter Auskühlung bis 0° C und Wiedererwärmung. Inaug. Diss. München (in Vorbereitung).

3. ALEU, F. P., KATZMAN, R. und TERRY, R. D.:
Fine structure and electrolyte analyses of cerebral edema induced by alkyl tin intoxication.
J. Neuropath. exp. Neurol. 22, 403 (1963.

4. ALLEN, J. N.:
Extracellular space in the central nervous system.
Arch. Neurol. Psychiatr. 73, 241 (1955).

5. AMES III., A., F. B. NESBETT:
Intracellular and extracellular compartments of mammalian central nervous tissue.
J. Physiol. (London) 184, 215 (1966.

6. BAENDER, A. und KIESE, M.:
Die Wirkung des Sauerstoff übertragenden Ferments in Mitochondrien aus Rattenlebern bei niedrigen Sauerstoffdrucken.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. u. exp. Path. 224, 312 (1955).

7. BAKAY, L., and H. H. BENDIXEN:
Central nervous system vulnerability in hypoxic states: Isotope uptake studies. In: Selective vulnerability of the central nervous system in hypoxemia.
Ed. W. H. McMENEMEY and I. F. SCHADE, Oxford, Blackwell Scient. Publ. 1963, S. 63-78.

8. BAKAY, L., and I. U. HAQUE:
Morphological and chemical studies in cerebral edema.
J. Neuropath. exp. Neurol. 23, 393 (1964).

9. BAKAY, L., LEE, J. C.:
Cerebral edema.
Verl. Ch. C. Thomas; Springfield, Ill., 1965.

10. BARLOW, C. F., M. S. DOMEK, M. A. GOLDBERG, L. J. ROTH:
Extracellular brain space measured by S-35 sulfate.
Arch. Neurol. 5, 102 (1961).

11. BIRO, N. A., A. MUEHLRAD, V. GOEBEL und S. JAKY:
Inhibition of myofibrillar ATPase activity by adenosine monophosphate.
Acta physiol. Acad. Sci. hung. 21, 1 (1962).

12. BRENDEL, W., REULEN, H. J.:
Die Kälteschwellung des Gehirns.
Langenbeck's Arch. klin. Chir. 308, 903 (1964).

13. BRENDEL, W., A. BAETHMANN und H. J. REULEN:
Die Deutung der Harnstoffwirkung beim Hirnödem.
Langenbeck's Arch. klin. Chir. 313, 970 (1965).

14. BRENDEL, W., CH. MUELLER, H. J. REULEN und K. MESSMER:
Elektrolytveränderungen in tiefer Hypothermie: II. Beziehungen zur klinischen und biologischen Überlebenszeit.
Pflügers Arch. 288, 220 (1966)

15. BRETSCHNEIDER, H. C.:
Überlebenszeit und Wiederbelebungszeit des Herzens bei Normo- und Hypothermie.
Verh. Dt. Ges. Kreislaufforschg. 30, 11 (1964).

16. BUECHER, TH., R. CZOCK, W. LAMPRECHT und E. LATZKO:
In: H. U. BERGMEYER; Methoden der enzymatischen Analyse, S. 253, Verlag Chemie, Weinheim, Bergstraße, 1962.

17. BURCK, H. C.:
Die Beziehung zwischen intrazellulärem osmotischem Druck und zellulärem Wasserwechsel.
Klin. Wschr. 39, 751 (1961).

18. CALDWELL, P. C., A. L. HODGKIN, R. D. KEYNES, J. I. SHAW:
The effects of injecting "energy-rich" phosphate compounds on the active transport of ions in the giant axons of Loligo.
J. Physiol. (London) 152, 561 (1960 a).

19. CALDWELL, P. C., A. L. HODGKIN, R. D. KEYNES and J. I. SHAW:
Partial inhibition on the active transport of actions in the giant axons of Loligo.
J. Physiol. (London) 152, 591 (1960 b).

20. CHANCE, B.:
Energy linked cytochrome oxidation in mitochondria.
Nature (Lond.) 189, 719 (1961).

21. CHEFURKA, W.:
Some observations on the effect of y naturally occuring agent on the 2,4-dinitrophenol-induced ATPase of liver mitochondria.
Can. J. Biochem. Physiol 39, 1941 (1961).

22. CLASEN, R. A., R. R. PROUTY, W. G. GINGHAM, F. A. MARTIN, G. M. HASS:
Treatment of experimental cerebral edema with intravenous hypertonic glucose, albumin and dextran.
Surg. Gynec. Obstetr. 104, 591 (1957).

23. CLASEN, R. A.:
The chemistry of isolated edema fluid. Workshop on brain edema. Wien 1965.

24. CONWAY, E. J.:
The biochemistry of gastric acid secretion.
Springfield, Illinois, Thomas (1953).

25. CONWAY, E. J., R. P. KERNAN and J. A. ZADUNAISKY:
The sodium pump in skeletal muscle in relation to energy barriers.
J. Physiol. (London) 155, 263 (1961).

26. DAVIES, R. E., A. T. OGSTON:
On the Mechanism of Secretion on Ions by gastric mucosa and by other tissues.
Biochem. J. 46, 324 (1950).

27. DAVIES, R. E.:
Gastric hydrochloric acid production - the present position. In: Metabolic aspects of transport across cell membranes.
Ed. U. R. MURPHY, Univ. of Wisconsin Press 1957.

28. DAVSON, H. and E. SPAZIANI:
The blood-brain-barrier and the extracellular space of the brain.
J. Physiol. (London) 149, 135 (1959).

29. DUNHAM, E. J., and I. M. GLYNN:
Adenosin triphosphatase activity and the active movements of alkali metal ions.
J. Physiol. (London) 156, 274 (1961).

30. EDSTROEM, R.:
An explanation of the blood brain barrier phenomena.
Acta Psychiatr. Neurol. Scand. 33, 403 (1958).

31. ELLIOTT, K. A. C. and H. JASPER:
Measurement of experimentally induced brain swelling and shrinkage.
Am. J. Physiol. 157, 122 (1949).

32. FARQUAR, H. C., HARTMANN, F. J.:
Neurological Structure and Relationships as revealed by Electrone Microscopy.
J. Neuropath. exp. Neurol. 16, 18 (1957).

33. FISKE, C. H. and Y. SUBBAROW:
In: J. biol. Chem. 66, 375 (1925)
modifiziert s. Arbeitsvorschriften zu Photometer EPPENDORF.

34. FRIEDE, R. L.:
Correlations between the electroencephalogram and cortical, histochemical changes in experimental brain lesions.
Exp. Neurol 5, 2, 89 (1962 a)

35. GAENSHIRT, H.:
Die Sauerstoffversorgung des Gehirns und ihre Störung bei der Liquordrucksteigerung und beim Hirnoedem.
Springer 1957, Berlin, Göttingen, Heidelberg.

36. GAEVSKAYA, M. S.:
Biochemistry of the brain during the process of dying and resuscitation.
Consultants Bureau, New York 1964.

37. GARDOS, G. und F. B. STRAUB:
Über die Rolle der Adenosintriphosphorsäure (ATP) in der K-Permeabilität der menschlichen roten Blurkörperchen.
Acta Physiol. Acad. Sci. hung. 12, 1 (1956).

38. GERCKEN, G. und P. HUERTER:
Stationäre Metabolitkonzentrationen im insuffizienten Säugetierherzen nach Monojodacetat- und Natriumfluoridvergiftung.
Pflügers Archiv ges. Physiol. 292, 100 (1966).

39. GERSCHENFELD, H. M., WALD, F., ZADUNAISKY, and DE ROBERTIS, E. D. P.:
Function of Astroglia in the water ion metabolism of the central nervous system.
Neurology (Minneap.) 9, 412 (1959).

40. GLYNN, I. M.:
"Transport adenosintriphosphatase" in electric organ. The relation between ion transport and oxidative phosphorylation.
J. Physiol. (London) 169, 452 (1963).

41. GONATAS, N. K., H. M. ZIMMERMANN and S. LEVINE:
Ultrastructure of inflammation with edema in the rat brain.
Amer. J. Path. 42, 455 (1963).

42. GUENTHER, Th., H. J. DULCE und E. SCHUETTE:
Einfluß von 2.4 DNP auf die intra- und extrazelluläre Elektrolytverteilung in vivo.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak. u. exp. Path. 239, 278 (1960).

43. HAGER, H.:
Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Feinstruktur der Blutgefäße und perivaskulären Räume im Säugetiergehirn.
Acta Neuropath. 1, 9 (1961).

44. HAGER, H.:
Die feinere Cytologie und Cytopathologie des Nervensystems.
Verlag Steinkopff, Darmstadt 1961.

45. HAGER, H.:
Electron microscopical observations on the early changes in neurons caused by hypoxidosis and on the ultrastructural aspects of neuronal nexrosis in the cerebral cortex of mammals.
In: Selective vulnerability of the brain in hypoxaemia.
Oxford 1963.

46. HARTMAN, J. F.:
High sodium content of cortical astrocytes.
Arch. Neurol. 15, 633 (1966).

47. HERZOG, I., LEVY, W. A., and SCHEINBERG, L. C.:
Biochemical and Morphological Studies of Cerebral Edema associated with intracerebral Tumors in Rabbits.
J. Neuropath. and Exp. Neurol. 24, 244 (1965).

48. HILD, W., CHANG, J. J., and TASAKI, J.:
Electrical responses of astrocytic glia from the mammalian central nervous system cultivated in vitro.
Experientia 14, 220 (1958).

49. HIRANO, A., S. LEVINE, H. M. ZIMMERMANN:
Experimental Cyanide Enephalopathy. Electron microscopic observations of early lesions in white matter.
J. Neuropath. exp. Neurol. 26, 200 (1967).

50. HIRSCH, H., K. H. EULER und M. SCHNEIDER:
Über die Erholung und Wiederbelebung des Gehirns nach Ischaemie bei Normothermie.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 265, 281 (1957).

51. HODGKIN, A. L., and R. D. KEYNES:
Active transport of cations in giant axons from sepia and loligo.
J. Physiol. (London) 128, 28 (1955).

52. HOFMANN, H. F. und REULEN, H. J.:
Untersuchungen über Wasser- und Elektrolytstörungen beim experimentellen traumatischen Hirnoedem.
Langenbeck's Arch. klin. Chir. 302, 151 (1963).

53. HOHORST, H. J.:
in: H. U. BERGMEYER: Methoden der enzymatischen Analyse, S. 266, Verlag Chemie, Weinheim, Bergstrasse, 1962.

54. HOKIN, L. E. und M. R. HOKIN:
Studies on the enzymic mechanism of sodium pump.
In: Membrane Transport and Metabolism.
Ed.: A. Kleinzeller, und A. Kotyk; Czech. Acad. Sci. u. Acad. Press 1961.

55. HORSTMANN, E., MEVES, H.:
Die Feinstruktur des molekularen Rindengraues und ihre physiologische Bedeutung.
Z. Zellforschung 49, 569 (1959).

56. ISHII, S. H.:
Brain swelling: Studies of structural, physiological and biochemical alterations. (im Druck)

57. JANKE, J., A. FLECKENSTEIN, P. MARMIER und L. KOENIG:
Steigerung der absoluten ATP-Umsetzungsrate in der isolierten Skelettmuskulatur unter dem Einfluß von 2.4. Dinitrophenol.
Turnover-Studium mit P-32-markiertem Orthophosphat und H_2O-18.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 287, 9 (1966).

58. JOANNY, P. and H. H. HILLMAN:
Substrates and the potassium and sodium levels of guinea pig cerebral cortex slices in vitro: Effects of application of electrical pulses, of inhibitors and of anoxia.
J. Neurochem. 10, 655 (1963).

59. KATZMAN, R.:
Electrolyte distribution in mammalian central nervous system. Are glia high sodium cells?
Neurol. 11, 27 (1961).

60. KATZMAN, R., ALEU, R., WILSON, C.:
Further observations on triethyl tin edema.
Arch. Neurol. 9, 178 (1963).

61. KIBLER, R. F., O'NEILL, R. P. and ROBIN, E. D.:
Intracellular acid-base relations of dog brain with reference to the brain extracellular volume.
J. clin. Invest. 43, 431 (1964).

62. KLATZO, I.:
Neuropathological aspects of the brain edema.
J. Neuropath. exp. Neurol. 26, 1 (1967).

63. KLINGENBERG, M. und SCHOLLMEYER, P.:
ATP-Controlled redox states of respiratory carriers under the influence of DPNH-hydrogen accepting substrates.
Biochem. Biophys. Res. Comm. 4, 323 (1961).

64. KOCH, A., RANCK jr., J. B., and NEWMAN, B. L.:
Ionic content of the neuroglia.
Exp. Neurol. 6, 186 (1962).

65. KUFFLER, S. W., and J. G. NICHOLLS:
The physiology of neuroglial cells.
Ergebnisse der Physiol. 57, 1 (1966); Springer, Berlin - Heidelberg - New York.

66. LAMPRECHT, W. and STEIN, P.:
in: H. U. BERGMEYER: Methoden der enzymatischen Analyse, S. 610; Verlag Chemie, Weinheim, Bergstrasse, 1962.

67. LARDY, H. A. and WELLMAN:
Oxidative phosphorylations: role of inorganic phospahte and acceptorssystems in control of metabolic rates.
J. biol. Chem. 195, 215 (1952).

68. LEE, I. C. and BAKAY, L.:
Ultrastructural changes in the edematous central nervous system. I. Cold induced edema.
Arch. Neurol. (Chicago) 10, 36 (1966).

69. LEE, I. C. and BAKAY, L.:
Ultrastructural changes in the edematous central nervous system. II. Triethyl tin edema.
Arch. Neurol. (Chicago) 13, 48 (1965).

70. LETERRIER, F., C. BARON, C. CHEKLER et H. LABORIT:
Effects de l'hypoxie non hypercapnique sur le métabolisme cérebral.
Agressologie 6, 597 (1964).

71. LOOMIS, W. F., and LIPMAN, F.:
Reversible inhibition of the coupling between phosphorylation and oxidation.
J. biol. Chem. 173, 807 (1948).

72. LOWRY, O. H.:
Enzyme concentrations in incividual nerve cell bodies in metabolism of the nervous system.
Vol. I. Pergamon Press (London) 1957.

73. LOWRY, O. H., J. V. PASSOUNEAU, I. X. HASSELBERGER and W. D. SCHULZ:
Effect of ischemia on known substrates and cofactors of the glycolytic pathway in brain.
J. Biol. Chem. 239, 18 (1964).

74. LUSE, S. A., HARRIS, B.:
Ultrastructure in hydration and dehydration.
Arch. Neurol. (Chicago) 4, 139 (1961).

75. MAGEE, P. N., STONER, H. B. and BARNES, I. M.:
The experimental production of edema in the central nervous system of the rat by triethyl tin compounds.
J. Path. Bact. 73, 107 (1957).

76. MAIZELS, M.:
Active cation transport in erythrocytes.
Symp. Soc. exp. Biol. 8, 202 (1954).

77. MANERY, J. F., HASTINGS, A. B.:
The distribution of electrolytes in mammalian tissues.
J. biol. Chem. 127, 657 (1939).

78. MAYNARD, E. A., SCHULTZ, R. L., PEASE, D. C.:
Electron microscopy of the vascular bed of rat cerebral cortex.
Amer. J. Anat. 100, 409 (1957).

79. MESSMER, K., BRENDEL, W., REULEN, H. J., NORDMANN, K.:
Elektrolytveränderungen in tiefer Hypothermie: III. Beziehungen zur biologischen Überlebenszeit bei künstlichem Kreislauf.
Pflüg. Arch. 288, 240 (1966).

80. MILLER, D. R., M. A. S. HALLABA and A. T. STEEGMAN:
Effect of profound hypothermia with circulatory arrest in dogs. Special reference to changes in cerebrovascular permeability.
Ann. Surg. 161, 272 (1965).

81. MOND, R.:
Umkehr der Anionenpermeabilität der roten Blutkörperchen in eine selektive Durchlässigkeit für Kationen.
Pflüg. Arch. ges. Physiol. 217, 5/6, 618 (1927).

82. MUELLER, Chr.:
Die Zeitabhängigkeit der Elektrolytveränderungen im Gehirn und anderen Organen in tiefer Hypothermie.
Inaug. Dissertation München, 1967.

83. NANNINGA, L. B.:
On the inhibition of myosin - ATPase by adenosine diphosphate.
Arch. Biochem. 96, 51 (1962).

84. NIESSING, K., VOGELL, W.:
Elektronenmikroskopische Untersuchungen über Strukturveränderungen in der Hirnrinde beim Oedem und ihre Bedeutung für das Problem der Grundsubstanz.
Z. Zellforschg. 52, 216 (1960).

85. OPITZ, E. M. und SCHNEIDER, M.:
Über die Sauerstoffversorgung des Gehirns und den Mechanismus von Mangelwirkungen.
Ergebn. Physiol. 46, 126 (1950).

86. PAPPIUS, H. M. und D. R. GULATI:
Water and electrolyte contents of cerebral tissue in experimentally induced edema.
Acta Neuropathol. (Berlin) 2, 451 (1963).

87. PETTE, D. und Th. BUECHER:
Proportionskonstante Gruppen in Beziehung zur Differenzierung der Enzymaktivitätsmuster von Skelettmuskeln des Kaninchens.
Hoppe - Seyler`s Z. physiol. Chem. 331, 180 (1963).

88. POLLAY, M.:
Cerebrospinal fluid transport and the thiocyanate space of the brain.
Amer. J. Physiol. 210, 275 (1966).

89. POST, R. L., C. R. MERRIT, C. R. KINSOLVING and C. D. ALBRIGHT:
Membrane adenosintriphosphatase as a participant in the active transport of sodium and potassium in human erythrocyte.
J. biol. Chem. 235, 1796 (1960).

90. RANCK jr., J. B.:
Specific impedance of rabbit cerebral cortex.
Exper. Neurol. 7, 144 (1963).

91. RANCK jr., J. B.:
Analysis of specific impedance of rabbit cerebral cortex.
Exper. Neurol. 7, 153 (1963).

92. REULEN, H. J.:
Wasser- und Elektrolytveränderungen nach experimenteller Commotio bei der Ratte.
Inaug. Diss., München 1962.

93. REULEN, H. J., H. F. HOFMANN und A. BAETHMANN:
Die Beeinflussung des experimentellen traumatischen Hirnoedems bei der Ratte mit einer Nicotinsäurephyllin-Verbindung.
Zschr. ges. exp. Med., 138, 246 (1964).

94. REULEN, H. J.:
Vor- und Nachteile der osmotischen Behandlung des Hirnoedems.
Zentralblatt für Neurochir. 26, Heft 4/5, 231 (1965).

95. REULEN, H. J., AIGNER, P., BRENDEL, W., MESSMER, K.:
Elektrolytveränderungen in tiefer Hypothermie: I. Die Wirkung akuter Auskühlung bis 0° C und Wiedererwär-

Pflüger's Arch. ges. Physiol. 288, 197 (1966).

96. REULEN, H. J., U. STEUDE und W. BRENDEL:
Die Blutdruckabhängigkeit des zerebralen Energiestoffwechsels bei extrakorporalem Kreislauf.
Thoraxchirurgie 14, 5, 413 (1966).

97. REULEN, H. J.:
Das intrazelluläre Oedem der grauen Substanz.
Symp. Liquorelektrolyte, Frankfurt/Main, Februar 1967.

98. REULEN, H. J.:
Energetische Störung des Kationentransportes als Ursache des intrazellulären Hirnoedems.
Habilitationsschrift, Mainz 1967.

99. SCHAEFER, K. E.:
The effects of CO_2 and alectrolyte shifts on the central nervous system. In: Selective vulnerability of the brain in hypoxaemia.
Blackwell Sci. Publ. Oxford 1963.

100. SHIMODA, A.:
Elektronenoptische Untersuchungen über den perivaskulären Aufbau des Gehirns unter Berücksichtigung der Veränderungen beim Hirnoedem und Hirnschwellung.
Dtsch. Z. Nervenheilk. 138, 78, (1961).

101. SCHULTZ, R., MAYNARD, E. A., PEASE, D. C.:
Electron microscopy of neurons and neuroglia of cerebral cortex and corpus callosum.
Amer. J. Anat. 100, 369 (1957).

102. SKOU, I. C.:
The relationship of a (Mg^{2+} + Na^{+}) activated, K^{+}-Stimulated enzyme or enzyme system to the active linked transport of Na and K across the cell membrane.
In: Symp. on Membrane Transport and Metabolism, Ed.: A. Kleinzeller and A. Kotyk, Czech. Acad. Sci. and Acad. Press 1961.

103. SOLOMON, A. K.:
The permeability of the human erythrocyte to sodium and potassium.
J. gen. Physiol. 36, 1, 57 (1952).

104. SPECTOR, R. G.:
Water content of the brain in anoxic-ischaemic encephalopathy in adult rats.
Brit. J. exp. Path. 42, 623 (1961).

105. STREICHER, E.:
Thiocyanate space of rat brain.
Amer. J. Physiol. 201, 334 (1961).

106. STREICHER, E.:
The thiocyanate space of rat brain in experimental cerebral edema.
J. Neuropath. Exper. Neurol. 21, 437 (1962).

107. TASAKI, I. and CHANG, J. J.:
Electric response of glia cells in cat brain.
Science 128, 1209 (1958).

108. THAUER, R. und W. BRENDEL:
Hypothermie.
In: Progress in Surgery, 2, 73 (Basel 1962).

109. THEWS, G.:
Die Sauerstoffdiffusion im Gehirn. Ein Beitrag zur Frage der O_2-Versorgung der Organe.
Pflüger's Arch. ges. Physiol. 271, 197 (1960).

110. THEWS, G.:
Implications to physiology and pathology of oxygen diffusion of the capillary level.
In: Selective vulnerability of the brain in hypoxaemia.
Blackwell, Oxford 1963.

111. THORN, W. H., SCHOOL, G. PFLEIDERER and B. MUELDENER:
Stoffwechselvorgänge im Gehirn bei normaler und herabgesetzter Körpertemperatur unter ischaemischer und anoxischer Belastung.
J. Neurochem. 2, 150 (1957).

112. THORACK, R. M., TERRY, R. D., and ZIMMERMANN, H. M.:
The fine structure of cerebral fluid accumulation.
I. Swelling secondary to cold injury.
Amer. J. Path. 35, 1135 (1959).

113. THORACK, R. M., TERRY, R. D. and ZIMMERMANN, H. M.:
The fine structure of cerebral fluid accumulation.
II. Swelling produced by triethyl tin poisoning and its comparation with that in the human brain.
Amer. J. Path. 36, 273 (1960).

114. USSING, H. H.:
Experimental evidence and biological significance of active transport.
In: Biochemie des aktiven Transports, 12. Mosbacher Colloquium 1961, S. 1; Springer, Berlin - Göttingen - Heidelberg.

115. VAN HARREVELD, A. and OCHS, S.:
Cerebral impedance changes after circulatory arrest.
Amer. J. Physiol. 181, 180 (1956).

116. VAN HARREVELD, A., MURPHY, T. and NOBEL, K. W.:
Specific impedance of rabbits` cortical tissue.
Amer. J. Physiol. 205, 203 (1963).

117. VAN HARREVELD, A., CROWELL, J. and MALHOTRA, S. K.:
A study of extracellular space in central nervous system by freezing substitution.
J. Cell. Biol. 25, 117 (1965).

118. WHITTAKER, V. P.:
Some Properties of Synaptic Membranes isolated from the Central Nervous System.
In: Biological Membranes; Recent Progress.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 137, 2, 932 (1966).

119. WILBRANDT, W.:
Die Kinetik des Ionenaustausches durch selektiv ionenpermeable Membranen.
Pflüger`s Arch. ges. Physiol. 246, 274 (1942).

120. WOODBURY, D. M., TIMRAS, P. S., KOCH, A. und BALLARD, A.:
Distribution the radiochlorid, radiosulfate and inulin in brain of rats.
Fed. Proc. 15, 501 (1956).

121. ZADUNAISKY, J. A. and CURRAN, P. F.:
Sodium fluxes in isolated frog brain.
Amer. J. Physiol. 205, 949 (1963).

122. ZEMAN, W. and J. R. M. INNES:
Craigie`s Neuroanatomy of the rat.
Academic Press New York and London, 1963.

Herrn Professor Dr. Dr. R. Zenker möchte ich für Überlassung des Arbeitsplatzes an seiner Klinik danken.

Für die Anregung zu dieser Arbeit und für die großzügige Unterstützung danke ich besonders Herrn Priv. Doz. Dr. H.-J. Reulen und Herrn Professor Dr. W. Brendel, die mir auch bei der kritischen Durchsicht wertvolle Ratschläge gaben.

Frl. M. Funk, die mir bei der statistischen Berechnung und bei der Anfertigung der Abbildungen half, danke ich ebenfalls.

LEBENSLAUF

Geboren:	30.4.1940
in:	Gotha/Thüringen
Eltern:	Hans Baethmann, Offizier, und Gertrud Baethmann, geb. Seydel
Schulausbildung:	1946 - 49 Volksschule Gotha/Thüringen 1949 Volksschule Steinwenden/Rhld.-Pfalz 1950 - 51 Volksschule Hagen b. Bergen/Niedersachsen 1951 - 53 Humboldt-Oberrealschule, Hannover 1953 - 55 Bismarck-Oberrealschule, Hannover 1955 - 60 Neusprachl. Gymnasium, Wyk/Föhr Abitur 1960 in Wyk/Föhr
Studium:	1960 - 62 Vorklin. Semester, Universität München. Vorphysikum: Frühjahr 1961 Physikum: Herbst 1962 1962 - 65 Klin. Semester, Universität München Staatsexamen nach dem WS 1965/66 Famulaturen an der I. Med. Univ.-Klinik und an der Chirurgischen Univ.-Klinik München
Medizinalassistentenzeit:	Von Juli bis Dezember 1966 an der I. Med. Univ.-Klinik in München. Seit dem 1.1.1967 an dem Institut für Experimentelle Chirurgie an der Chirurgischen Univ.-Klinik, München.
Familienstand:	Seit August 1964 verheiratet mit Maren Edda Baethmann, geb. Wright. Ein Kind.